

Artigo de Investigação Médica  
Mestrado Integrado em Medicina

# **INFECÇÃO URINÁRIA E REFLUXO VESICoureTERAL COMO FATORES DE RISCO DE NEFROPATIA CRÓNICA**

Mónica Sofia Mendes Ribeiro

**Orientadora**

**Dr<sup>a</sup> Maria Paula de Sousa Pires de Matos**

**Coorientadora**

**Professora Dr.<sup>a</sup> Helena Maria Pereira Faria Jardim**

# **INFECÇÃO URINÁRIA E REFLUXO VESICoureTERAL COMO FATORES DE RISCO DE NEFROPATIA CRÓNICA**

Mónica Ribeiro <sup>1</sup>, Paula Matos <sup>2</sup>, Helena Jardim<sup>3</sup>

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina  
submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da  
Universidade do Porto

<sup>1</sup> Estudante 6º ano Profissionalizante, MIM, ICBAS-UP  
[monicasofi@gmail.com](mailto:monicasofi@gmail.com)

<sup>2</sup> Dr.<sup>a</sup> Maria Paula de Sousa Pires de Matos  
Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria / Nefrologia  
Pediátrica do HSA-CHP  
Orientadora

<sup>3</sup> Prof.<sup>a</sup> Doutora Helena Maria Pereira Faria Jardim  
Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia Pediátrica do  
HSA-CHP  
Professora Associada Convidada do ICBAS-UP  
Coorientadora

## ÍNDICE

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| ABREVIATURAS.....               | 4  |
| ÍNDICE DE TABELAS.....          | 5  |
| ÍNDICE DE FIGURAS.....          | 6  |
| RESUMO .....                    | 7  |
| ABSTRACT .....                  | 8  |
| INTRODUÇÃO .....                | 9  |
| MATERIAL E MÉTODOS .....        | 12 |
| RESULTADOS .....                | 13 |
| DISCUSSÃO .....                 | 15 |
| CONCLUSÃO .....                 | 17 |
| AGRADECIMENTOS .....            | 18 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 19 |

## **ABREVIATURAS**

CUMS – cistouretrografia miccional seriada

DMSA – cintigrafia renal com Tc-99m-ácido dimercapto-succinico

*E. coli* – *Escherichia coli*

HSA- CHP – Hospital de Santo António – Centro Hospitalar do Porto

IRC – insuficiência renal crónica

ITU – infeção do trato urinário

PCR – proteína C reativa

PNA – pielonefrite aguda

RVU – refluxo vesicoureteral

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1:</b> Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos de cada sexo.....   | 22 |
| <b>Figura 2:</b> Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos com e sem cicatriz.....   | 22 |
| <b>Figura 3:</b> Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos com e sem RVU.....  | 23 |
| <b>Figura 4:</b> Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos que compõe cada grupo (S/ RVU = grupo A; C/ RVU = grupo B)..... | 23 |
| <b>Figura 5:</b> Caraterização da amostra quanto à percentagem relativa de cada agente isolado na Urocultura realizada na 1ª ITU.....        | 24 |
| <b>Figura 6:</b> Caraterização do tempo de sobrevida livre de “eventos cicatriciais” .....   | 25 |

## ÍNDICE DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1:</b> Caraterização da amostra quanto à mediana da idade da 1ª ITU febril (em meses), do tempo de seguimento (em meses) e do nº de ITUS no período de seguimento..... | 26 |
| <b>Tabela 2:</b> Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos de cada sexo.....   | 26 |
| <b>Tabela 3:</b> Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos com e sem cicatriz.....   | 26 |
| <b>Tabela 4:</b> Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos com e sem RVU.....  | 27 |
| <b>Tabela 5:</b> Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos que compõe cada grupo (S/ RVU = grupo A; C/ RVU = grupo B).....                                     | 27 |
| <b>Tabela 6:</b> Caraterização da amostra quanto à percentagem relativa de cada agente isolado na Urocultura após a 1ª ITU febril.....   | 28 |
| <b>Tabela 7:</b> Caraterização do tempo de sobrevida livre de “eventos cicatriciais”.....  | 28 |
| <b>Tabela 8:</b> Análise univariada / multivariada, usando o modelo de Cox, das variáveis Sexo, RVU, Nº de ITUs após 1ªITU febril, Creatinina sérica e Nitritos (Urina II).....  | 29 |

## RESUMO

*Introdução:* A importância do refluxo vesicoureteral no desenvolvimento de cicatriz renal permanece controverso pois sabe-se que mesmo na ausência de refluxo vesicoureteral, a infecção do trato urinário febril pode levar à formação de cicatrizes renais; desta forma a lesão cicatricial parece ser uma entidade independente da presença ou ausência do refluxo vesicoureteral. No entanto, estudos demonstram que a incidência de cicatriz renal é maior em crianças com refluxo vesicoureteral e pielonefrite recorrente.

*Objetivo:* Avaliar a relação entre os parâmetros analíticos presentes na primeira infecção do trato urinário febril e o número de infecções subsequentes, e o desenvolvimento de cicatriz renal, em crianças com e sem refluxo vesicoureteral.

*Metodologia:* Estudo retrospectivo, com recurso à revisão de processos clínicos de crianças estudadas entre 2002-2004, após infecção do trato urinário febril, com patologia. As crianças foram assim divididas em dois grupos: grupo A – sem refluxo vesicoureteral, com e sem cicatriz renal; grupo B – com refluxo vesicoureteral, com e sem cicatriz renal.

*Resultados:* A amostra é constituída por 95 crianças, entre os 0 e os 144 meses, em que, 57,9% pertencem ao sexo feminino e 42,1% ao sexo masculino. De acordo com o resultado da CUMS as crianças foram reagrupadas: grupo A, constituído por 52 crianças, e grupo B, constituído por 43 crianças; no grupo A, 28,8% dos indivíduos têm cicatriz e 71,2% não têm cicatriz; no grupo B, 48,8% apresentam cicatriz e 51,2% não têm cicatriz. Nesta amostra, 64,2% dos indivíduos tiveram uma primeira infecção do trato urinário causada por *E.coli*.

O tempo de sobrevida sem eventos cicatriciais foi de 18 meses no grupo A e de 42 meses no grupo B. No entanto, não se identificaram fatores de risco independentes de lesão cicatricial, à exceção dos valores de creatinina sérica (HR=4,363; IC95%=1,127-16,890) pela análise multivariada do modelo proporcional de Cox.

*Conclusões:* Dadas as limitações deste estudo, não foi possível obter resultados com significado estatístico e, por conseguinte, clínico. Desta forma, e apesar de não ser possível identificar fatores de risco independentes de cicatriz renal, este estudo acabou por servir mais um propósito de “estudo piloto”.

**Palavras-chave:** refluxo vesicoureteral, infecção do trato urinário febril, cicatriz renal, pielonefrite recorrente.

## ABSTRACT

*Introduction:* The vesicoureteral reflux's relevance in the development of renal scar remains unclear. It is known that even in the absence of reflux, a febrile urinary tract infection can lead to the development of renal scars. For now, it seems that the cicatricial lesion is an independent factor from the presence of vesicoureteral reflux. However, some studies show that the incidence of renal scar is higher in children with vesicoureteral reflux and recurrent pyelonephritis.

*Objectives:* Evaluate the relationship between the analytical values in the first febrile urinary tract infection and the number of subsequent infections, and the development of renal scar in children with or without vesicoureteral reflux.

*Material and Methods:* Retrospective study based on data of clinical reports of children studied between 2002 and 2004 after a first febrile urinary tract infection, with pathology. In order to evaluate the relevance of vesicoureteral reflux in the development of renal scar, the cases were divided into 2 groups: Group A – without reflux vesicoureteral; Group B – with reflux vesicoureteral

*Results:* The sample consisted of 95 children, with ages between 0 and 144 months; it was composed of 57,9% females and 42,1% males. According to CUMS results, the sample was divided in group A with 52 children and group B with 43 children. In the first group there were 28,8% with renal scars and 71,2% without it; in the second group there were 48,8% with renal scars and 51,2% without it. In this sample, 64,2% of the individuals had a first febrile urinary tract infection caused by *E. coli*.

The survival time without cicatricial events was of a median time of 18 months in group A and 42 months in group B. However, there were no identifiable independent risk factors for renal scars development. The only exception were the creatinine values (HR=4,363; CI95%=1,127-16,890), which seems to be a risk factor.

*Conclusions:* Given the limitations of this study, it was not possible to reach conclusions with statistical and clinical significance. In spite there were no identifiable independent risk factors for renal scars development, this study served the purpose of a “pilot-study”.

**Keywords:** vesicoureteral reflux, febrile urinary tract infection, renal scar, recurrent pyelonephritis.



## INTRODUÇÃO

A infecção do trato urinário (ITU) é definida pela presença de bacteriúria sendo que, a sua principal causa é a ascensão das bactérias da área periureteral, sendo estas, geralmente, de origem intestinal [1]. No grupo pediátrico, 60-80% das ITUs são causadas maioritariamente por *E. coli* uropatogénica, no entanto, bactérias como *Proteus*, *Klebsiella*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* e *Enterobacter*, também são comuns nesta patologia [1]. Alguns estudos apontam para a recorrência de ITU no período de 1 ano, em cerca de 50% dos casos [2].

Como consequência das ITUs, poderão surgir repercussões ao nível do parênquima renal como as cicatrizes renais (10-15%) e nefropatia do RVU, podendo conduzir a HTA e IRC [2]. Em idade pediátrica têm particular relevância, nomeadamente as PNA nos 2 primeiros anos de vida, pelo maior risco de formação de cicatrizes renais (10-30%) [3]. Estudos demonstram, inclusive, que o RVU é diagnosticado após a 1ª ITU febril em cerca de 20-40% das crianças [2], facto de grande importância dado que, se acredita que a presença de RVU aumenta o risco de ITUs e que as duas em conjunto causam cicatriz renal (nefropatia de refluxo) [4].

O RVU primário é uma anomalia congénita da estrutura da junção vesicoureteral, a qual desempenha uma importante função na prevenção do refluxo de urina da bexiga para os rins [4]. Durante décadas acreditou-se que o RVU era um pré-requisito absoluto para o desenvolvimento de cicatriz renal [5,6,7], mas sabe-se hoje que, mesmo na ausência de RVU, a ITU febril pode levar à formação de cicatrizes renais, o que as torna uma entidade independente da presença ou ausência do RVU [8,9,10]. A PNA em associação com o RVU, particularmente o refluxo intrarrenal, é a principal causa de cicatriz renal [11], no entanto, reconhece-se que a PNA pode ocorrer na ausência de RVU e que este não é causa única de lesão renal; 19% das crianças sem RVU também apresentam alterações na cintigrafia [12]. Estudos demonstram que idades mais tardias de diagnóstico de RVU, graus mais elevados de RVU e maior número de episódios de RVU, são fatores de risco para cicatriz renal [13].

Vários têm sido os termos usados para descrever a entidade cicatriz renal, tais como lesão renal, alteração parenquimatosa renal, displasia renal ou hipoplasia renal [14]. Desde a introdução do termo “nefropatia de refluxo”, proposto por Bailey em 1973, este tem sido usado como sinónimo de cicatriz renal, substituindo a designação pielonefrite crónica atrofica [5,6,7]. No entanto, o termo atualmente aceite é nefropatia cicatricial,

designação empregue para definir a presença de cicatrizes renais, de distribuição focal ou difusa, secundárias a uma lesão de caráter irreversível no parênquima renal [15]. Uma combinação de fatores parece estar envolvida na gênese das cicatrizes renais, além do RVU, a virulência de agentes patogénicos e o número de ITU febris [8,16]. Em termos histopatológicos, a cicatriz renal é consequência da resposta inflamatória e imune ao agente da ITU por si só. Assim, pode dizer-se que a infeção tem um papel crítico no desenvolvimento de cicatrizes renais em indivíduos suscetíveis [15,17,18]. O mecanismo exato de formação da lesão cicatricial ainda não está esclarecido, mas pensa-se que os leucócitos polimorfonucleares sejam responsáveis pela lesão tubular renal e formação de cicatriz; a fibrose intersticial do rim pode ser resultado do colapso do parênquima ou da fibrinogénese, a qual é ativada pela infiltração de células inflamatórias, e libertação de várias citocinas e fatores de crescimento [16].

O diagnóstico de uma ITU nem sempre é fácil, principalmente nos doentes com idade igual ou inferior a 2 anos, uma vez que podem apresentar-se com sinais e sintomas inespecíficos, a recolha da urina não é fácil e os resultados são por vezes difíceis de interpretar, não permitindo afirmar inequivocamente o diagnóstico [2]. Concomitantemente podem surgir sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas e vómitos, que podem ser fatores confundidores do diagnóstico [1].

O principal sintoma da pielonefrite é a febre elevada com a qual podem surgir sintomas neurológicos como irritabilidade e convulsões. Segundo a Academia Americana de Pediatria (AAP), as ITUs devem ser consideradas em qualquer criança com menos de 2 anos de idade com febre de origem indeterminada, e deverão ser abordadas como se tratando de pielonefrite. Por outro lado, no caso de cistite bacteriana, raramente surge febre > 38°C [1].

Em termos de estudo analítico, a determinação de leucócitos na urina tem uma alta sensibilidade (67-94%) mas uma especificidade, comparativamente, muito mais baixa. Por outro lado, o teste para a deteção de nitritos na urina tem uma especificidade muito mais elevada (90-100%), mas uma sensibilidade muito mais baixa (16-82%); este último mostra-se bastante útil no diagnóstico de ITUs quando positivo sendo, no entanto, bastante menos valioso quando negativo [1]. Uma PCR positiva, VS elevada e uma contagem periférica elevada de leucócitos com neutrofilia, foram documentados como indicadores não específicos de ITU superior. Segundo as guidelines da NICE concluiu-se que a PCR sozinha não deve ser usada para diferenciar a pielonefrite aguda de uma cistite em lactentes e crianças [1,19].

No campo da imagiologia diagnóstica, está descrito nas guidelines da NICE que, crianças com ITU febril devem realizar ecografia dos rins e bexiga para detetar anomalias anatómicas [19,20]. Estudos demonstram que a incidência de cicatriz renal é

maior em crianças com RVU e pielonefrite recorrente; assim, recomenda-se a realização da cintigrafia renal com Tc-99m-ácido dimercapto-succínico (DMSA) em todas as crianças com recorrência de pielonefrites e RVU de baixo grau [21,22]. O DMSA constitui, assim, o exame padrão para identificar o local de infecção e detetar a presença de cicatriz renal [23].

Dado que a maioria dos casos de RVU diagnosticados são de baixo grau, a cistoureterografia miccional seriada (CUMS) aplica-se a casos selecionados de doença grave ou atípica, ou com infecções de repetição com suspeita clínica e ecográfica de patologia obstrutiva ou de refluxo de alto grau, ou perante uma cintigrafia renal que demonstre a presença de cicatrizes renais [24,25].

## **Objetivos**

O objetivo deste trabalho passa pela análise das características analíticas da 1ª ITU febril diagnosticada num grupo de crianças e do número de ITUs que se seguiram ao primeiro episódio, e verificar se existe ou não relação entre estes parâmetros e o surgimento de cicatriz renal, identificada no cintilograma renal com DMSA.

Pretende-se, ainda, perceber a relação que existe entre a presença de RVU e a sua relevância no desenvolvimento cicatricial.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Trata-se de um estudo retrospectivo, em que partimos da revisão de 192 processos clínicos de crianças seguidas em consulta de Nefrologia Pediátrica do HSA-CHP entre 2002-2004, após ITU febril com patologia. Por “*com patologia*” entende-se PNA ou RVU. Foram excluídos 94 processos por dados insuficientes no processo clínico e 3 por estarem inacessíveis. Assim, a amostra efetiva estudada é composta por 95 crianças do sexo masculino e feminino com diagnóstico de ITU febril com patologia.

Recolheram-se dados referentes à idade do primeiro episódio de ITU febril, sexo, PCR, creatinina sérica, Urina II (leucócitos e nitritos), agente isolado na urocultura, resultado/data da CUMS, resultado/data da DMSA, o número de episódios após a 1ª ITU febril e a data da última consulta.

As crianças foram divididas posteriormente em dois grupos, de acordo com o resultado da CUMS: grupo A – Sem RVU com e sem cicatriz renal; e grupo B – Com RVU com e sem cicatriz renal.

Foi pedido um parecer à Comissão de Ética para a Saúde (CES) do Centro Hospitalar do Porto, com o intuito de deliberar a realização deste trabalho de investigação, dada a necessidade de consulta de processos clínicos de doentes. Só após emissão do parecer favorável por parte da comissão supracitada (4 de Fevereiro de 20015) se procedeu ao início da colheita da informação constante nos processos para realização do estudo com a referência 2014.258 (193-DEFI/219-CES).

### **Análise Estatística**

Os dados foram informatizados e analisados em SPSS® 19.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). Iniciou-se com uma análise descritiva das variáveis em estudo, recorrendo a distribuição de frequências (no caso das variáveis nominais) e ao cálculo de medidas tais como a mediana, desvio padrão, mínimo e máximo (no caso das variáveis de natureza quantitativa).

Para proceder à análise inferencial, foram usados dois modelos estatísticos de sobrevida: o Kaplan-Meier, para análise do tempo de sobrevida livre de eventos cicatriciais, e o Modelo proporcional de Cox para ver a existência de fatores de risco independentes para o surgimento da cicatriz renal. O Intervalo de Confiança (IC) usado nestes modelos foi de 95%.

## RESULTADOS

### Caraterização da amostra em estudo

A amostra estudada é composta por 95 crianças do sexo masculino e feminino com diagnóstico de ITU febril com patologia, tendo-se procedido à sua caraterização por género, sendo que 57,9% das crianças pertencem ao sexo feminino e 42,1% ao sexo masculino (**figura 1 e tabela 2**). De acordo com o resultado da CUMS as crianças foram reagrupadas: grupo A, constituído por 52 crianças (54,7%) sem RVU com e sem descrição de cicatrizes focais no rim; e grupo B, constituído por 43 crianças (45,3%) com RVU com e sem cicatriz renal descrita (**figura 3 e tabela 4**). Dentro de cada grupo, procedeu-se também à sua caraterização em termos de indivíduos com e sem cicatriz, tendo-se obtido, no grupo A, 15 indivíduos (28,8%) com cicatriz e 37 indivíduos (71,2%) sem cicatriz; e no grupo B, 21 indivíduos (48,8%) com cicatriz e 22 indivíduos (51,2%) sem cicatriz (**figura 4 e tabela 5**).

No primeiro episódio de ITU febril foram detetados 9 agentes diferentes, sendo eles: *Citrobacter*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytica*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Proteus mirabilis*. Na **figura 5** e na **tabela 6**, encontra-se representada a distribuição, em percentagem, destes agentes na amostra das 95 crianças estudadas; de salientar que, 64,2% dos indivíduos tiveram uma primeira ITU causada por *E.coli* e 9,5% causada por *P. mirabilis*, sendo que em 12,6% dos casos o agente é desconhecido e em 4,2% a UC foi estéril. Através da análise da **tabela 1**, podemos ver que, na amostra de 95 indivíduos, após o diagnóstico da 1ª ITU febril, em média ocorreram mais dois episódios, sendo que pelo menos 1 foi identificada e no máximo ocorreram 8.

A idade mediana de ocorrência da primeira ITU febril foi aos 12 meses, sendo a idade mínima 0 meses e a máxima aos 144 meses (12 anos); o tempo de seguimento foi de 33 meses (aprox. 3 anos), sendo que o tempo mínimo rondou os 3 meses e o máximo 169 meses (14 anos) (**tabela 1**).

### Tempo de sobrevida livre de eventos cicatriciais:

Da análise da **tabela 7 e da figura 6**, pode observar-se que os indivíduos com RVU estão mais tempo sem ocorrência de eventos cicatriciais, dando a sensação que o RVU funciona com “fator de proteção” renal: Sem RVU – 18 meses até desenvolver cicatriz e Com RVU – 42 meses até desenvolver cicatriz.

Outra observação que pode ser feita através da análise das curvas do gráfico da **figura 6**, é que todos os indivíduos, independentemente da presença ou ausência de RVU,

tendem para o surgimento de cicatriz, sendo os indivíduos sem RVU os primeiros a desenvolver cicatriz.

*Fatores de risco independentes de desenvolvimento de cicatriz renal*

Não se identificaram fatores de risco independentes de lesão cicatricial, à exceção dos valores de creatinina sérica (HR=4,363; IC95%=1,127-16,890) pela análise multivariada do modelo proporcional de Cox (**tabela 8**).

## DISCUSSÃO

As ITUs são relativamente frequentes em lactentes e crianças, sendo que o risco antes da puberdade é de 3-5% no sexo feminino e 1-2% no sexo masculino [1]. De facto, neste estudo, pudemos verificar que há uma predominância no sexo feminino (57,9%), além de que, a mediana de idades de ocorrência da 1ªITU foi aos 12 meses (*numa amostra com idades compreendidas entre os 0 meses e os 12 anos*). Da análise univariada e multivariada com o modelo proporcional de Cox, verifica-se um maior risco de desenvolver cicatriz renal por parte de indivíduos do sexo feminino (HR=0,564; HR=0,520, respetivamente); apesar disso, estes resultados não têm significado estatístico (**tabela 8**). As principais causas apontadas para que esta faixa etária seja a mais atingida, é a morfologia papilar renal única apresentada pelos lactentes, que permite o refluxo intrarrenal [4], e o facto de só atingirem a maturidade renal por volta dos 2 anos, sendo até aí mais suscetíveis [27].

Como referido anteriormente, no grupo pediátrico, 60-80% das ITUs são causadas por *E. coli* [1], seguido de bactérias como *Proteus*, *Klebsiella* e *Enterococcus*. Nesta amostra de crianças verificou-se a mesma tendência, com uma predominância significativa da *E. coli* (64,2%), seguindo-se o *P.mirabilis* (9,5%). A categoria aqui referida como “Desconhecido” (12,6%), refere-se aos casos em que não havia registo do agente, surgindo apenas como “UC positiva”.

Alguns estudos apontam para uma prevalência de defeitos corticais com o aparecimento de ITU febril na presença de RVU de cerca de 45% quando comparado com 24% naqueles que não têm RVU [4]. Através dos resultados obtidos neste estudo, parece ocorrer o contrário nesta amostra, ou seja, que o RVU funciona como “protetor” no desenvolvimento de cicatriz renal. No entanto, analisando os IC95% (**tabela 7**) e as curvas do gráfico (**figura 6**), verifica-se que esta observação não é estatisticamente significativa, não tendo, por isso, significado clínico (Sem RVU – 18 meses até desenvolver cicatriz, IC95% de 16,514-19,486; Com RVU – 42 meses até desenvolver cicatriz, IC95% de 7,996-76,004). Da análise inferencial univariada realizada com o modelo proporcional de Cox, tira-se que os indivíduos com RVU têm um risco menor de desenvolver cicatriz (HR=0,82); por outro lado, na análise multivariada obteve-se o oposto, indivíduos com RVU têm maior risco de desenvolver cicatriz (HR=2,579). No entanto, nenhum dos casos tem significado estatístico, como se observa na **tabela 8**. Ainda assim, segundo alguns autores, em indivíduos com idade inferior a 5 anos, sem RVU mas com PNA, a percentagem de ocorrência de cicatriz renal é de 10-64%. Aliás, em idade pediátrica (nomeadamente nos 2 primeiros anos de vida), as PNA são

consideradas de particular relevo dado o maior risco de formação de cicatriz renal (10-30%) [3]. Como tal, apesar de a amostra poder não ser a melhor, dado o número reduzido de indivíduos, talvez o RVU não funcionando com fator protetor, também não seja assim tão determinante numa amostra em que os indivíduos têm uma idade mediana de surgimento de ITU febril com patologia aos 12 meses.

Com o objetivo de auxiliar decisões terapêuticas baseadas no risco de lesão renal, a utilização de parâmetros laboratoriais como preditores de lesão renal tem sido avaliada em diversos estudos [11,26]. Neste estudo, em particular, apenas foi possível avaliar a relação da creatinina sérica e dos nitritos na urina, dada a escassa amostra obtida de valores analíticos de PCR e de leucócitos na urina, o que inviabilizou a sua análise.

A creatinina é um parâmetro de avaliação da função renal com pouca sensibilidade nas crianças, visto a maturidade renal só ser atingida por volta dos 2 anos de idade e os seus valores estarem dependentes da massa muscular do indivíduo [27]. No entanto, neste estudo, verificou-se que indivíduos com valores de creatinina  $> 0,7$  mg/dL têm risco aumentado de desenvolver cicatriz renal (HR=1,307) apesar deste resultado não ter significado estatístico na análise univariada (IC95%=0,477-3,577). Por outro lado, com o controle das restantes variáveis (análise multivariada), conclui-se que de facto há um risco aumentado de desenvolver cicatriz renal nestes indivíduos (HR=4,363), sendo este resultado estatisticamente significativo (IC95%=1,127-16,890) (**tabela 8**). Sabe-se que, no contexto de insuficiência renal, o aumento da secreção tubular de creatinina (e respetiva clearance), permite a manutenção da concentração sérica dentro dos limites de referência, até que haja um declínio em 30-40% da TFG [27,28]. Assim, e com a obtenção destes resultados, pode dizer-se que o desenvolvimento de cicatriz renal é extremamente deletéria para o rim, alterando significativamente a sua função; antes do estabelecimento da cicatriz propriamente dita, já a função renal está diminuída.

Desta forma, parece lógico que o uso de marcadores endógenos, nomeadamente a creatinina (e a cistatina C), tentem colmatar o recurso a marcadores exógenos (consumidores de tempo e recursos) [28], uma vez que apesar de não serem perfeitos, parecem ser bons indicadores.

Quanto aos nitritos, também se obtiveram resultados similares, ou seja, indivíduos com nitritos positivos têm maior risco de desenvolver cicatriz, no entanto, este resultado não teve significado estatístico com nenhuma das análises, uni e multivariada (**tabela 8**).

Como limitações deste estudo há a salientar o facto de se tratar de um estudo retrospectivo, baseado em registos clínicos e exames auxiliares de diagnóstico arquivados, sem que os procedimentos tenham sido standardizados e homogeneizados para a população em estudo. Como tal alguns processos recolhidos tornaram-se



insuficientes pela escassa informação ou pela não avaliação de alguns dos parâmetros pretendidos. Desta feita, o tamanho da amostra efetiva acabou por se revelar limitativa dado o seu tamanho reduzido, nomeadamente no que concerne aos parâmetros laboratoriais. O facto de alguns destes doentes não terem tido um primeiro seguimento neste hospital abre a possibilidade à ocorrência de ITUs febris prévias não documentadas, assim como outras que, apesar de documentadas, estejam deficitárias de informação relevante para análise.

## **CONCLUSÃO**

Dadas as limitações deste estudo, mencionadas anteriormente, tornou-se difícil chegar a conclusões concretas e com significado clínico. No entanto, permitiu verificar algumas das premissas encontradas na literatura, que apesar de não terem significado estatístico, nos mostram uma tendência.

Desta forma, este estudo acabou por servir mais um propósito de “estudo piloto”, alertando para falhas que devem ser colmatadas, permitindo que, através do desenho realizado e exposto neste trabalho, seja possível daqui para a frente utilizar este modelo com resultados estatística e clinicamente significativos.

Este trabalho, realça assim, a importância de uma história clínica bem colhida e documentada, não só para o seguimento daquele doente específico, mas para permitir a realização destes estudos por parte dos médicos de modo a melhorar a abordagem aos doentes em geral.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer em primeiro lugar à Dr.<sup>a</sup> Paula Matos por ter aceitado o meu pedido para me orientar na realização deste trabalho, na reta final do meu percurso académico.

Agradeço à Dr.<sup>a</sup> Helena Jardim por me dar a honra de a ter como coorientadora desta tese de Mestrado.

Agradeço também ao Dr. Rui Magalhães pela disponibilidade que mostrou para me ajudar a concretizar este projeto em tempo útil.

Quero também deixar um agradecimento especial ao meu amigo Hugo Gaspar, pelo apoio, paciência e disponibilidade em ajudar-me neste projeto.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a todos os profissionais do arquivo, que foram incansáveis e sem eles nunca conseguiria realizar este projeto.

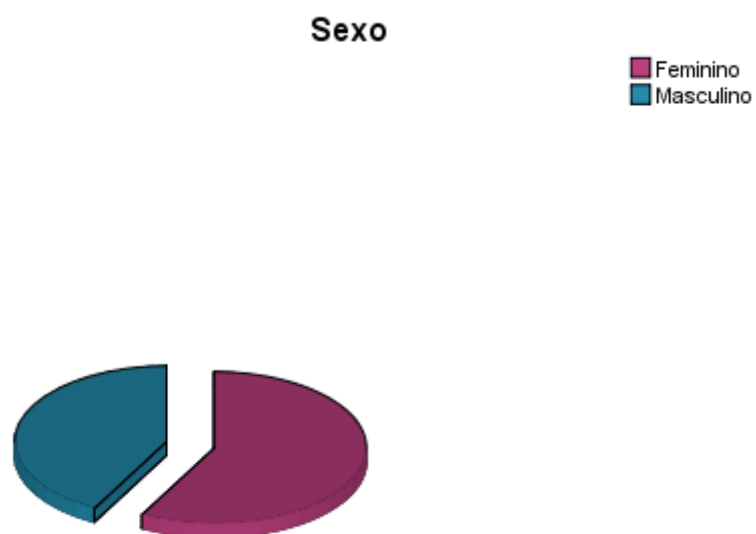
## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bensman A, Dunand O, Ulinski T. Urinary tract infection. Springer 2009; 54: 1300-1310.
2. Infecção do trato urinário. Protocolos clínicos – Pediatria, Nefrologia Pediátrica. Ed1. V1. Outubro 2011.
3. Chang SL, Shortlife LD, Pediatric Urinary Tract Infections. *Pediatr clin N Am*, 2006, 53:379-400.
4. Mattoo TK, Mathews R. Vesicoureteral reflux and renal scarring. Springer 2009; 55: 1311-1328.
5. Bailey RR. The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary infection and chronic pyelonephritis – reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973; 1: 132-141.
6. Blumenthal I. Vesicoureteric reflux and urinary tract infection in children. *Postgrad Med J* 2006; 82: 31-35.
7. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 739-44.
8. Zafanello M, Tardivo S, Cataldi L, Fanos V, Biban P, Malerba G. Genetic susceptibility to renal scar formation after urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis of candidade gene polymorphisms. *Pediatr Nephrol*, 2011; 26: 1017-1029.
9. Jakobsson B, Berg U, Svensson L. Renal scarring after acute pyelonephritis. *Archives of disease in childhood*, 1994; 70: 111-115.
10. Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technecium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol*, 1997; 11: 108-120.
11. Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, et al, Further investigation of confirmed urinary tract infections in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatrics*, 2005, 5:2.
12. Garin EH, Olavarria F, Nieto VG, et al, Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter randomized, controlled study, *Pediatrics*, 2006, 117(3): 626-632.
13. Chen M-J, Cheng H-L, Chiou Y-Y. Risk factors for renal scarring and deterioration of renal function in primary vesico-ureteral reflux children: a

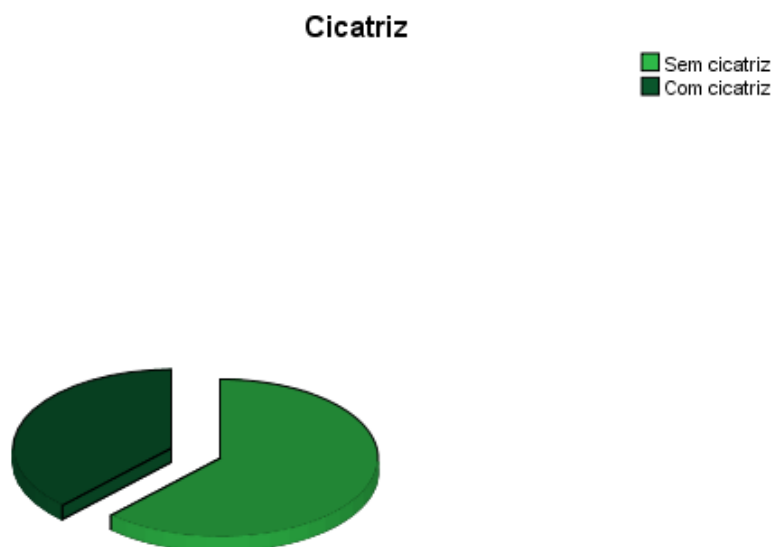
- long-term follow-up retrospective cohort study. PLoS ONE 2013; 8(2): e57954.
14. Cendron M. Reflux nephropathy. *Journal of Pediatric Urology*, 2008; 4: 414-421.
  15. Fuente BV, Guerrero SM. Nefropatía por reflujo. *Asociación Española de Pediatría*, 2008: 85-94.
  16. Jahnukainen T, Chen M, Celsi G. Mechanisms of renal damage owing to infection. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1043-1053.
  17. Koyle MA, Elder JS, Skoog SJ, Mattoo TK, Pohl HG, Reddy PP. Febrile urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring: current controversies in approach to evaluation. *Pediatr Surg Int* 2011; 27: 337-346.
  18. Glauser MP, Meylan P, Billie J. The inflammatory response and tissue damage. *Pediatr Nephrol*, 1987; 1(4): 615-622.
  19. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and long-term management. London UK, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), August 2007.
  20. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the Initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 2011, 128(3):595-610.
  21. Ehsanipour F, Gharouni M, Rafati AH, Ardalan M, Bodaghi N, Otoukesh H. Risk factors of renal scars in children with acute pyelonephritis. *Braz J Infect Dis* 2012; 16(1): 15-18.
  22. Marks SD, Gordon I, Tullus K, Imaging in childhood urinary tract infections: time to reduce investigations, *Pediatr Nephrol*, 2008, 23: 9-17.
  23. Watson AR, Management of urinary tract infection in children, *BMJ*, 2007, 335: 356-357.
  24. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, et al., Antibiotics and surgery for vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Archives of Disease in Childhood*, 2003, 8: 688-694.
  25. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al., Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children, *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(3): 195-202.
  26. Ditchfield MR, Grimwood K, Cook DJ, Powell HR, et al. Persistent renal cortical scintigram defects in children 2 years after urinary tract infection. *Pediatr Radio*, 2004; 34: 465-471.
  27. Kileman R. CGlomerular filtration. In: *Nelson textbook of pediatrics*. Saunders, 18 ed, 2007; 2163-2166.

28. Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Ito H, Kobayashi N, Shou I, Funabiki K, et al. Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron* 2002; 91: 13-20.

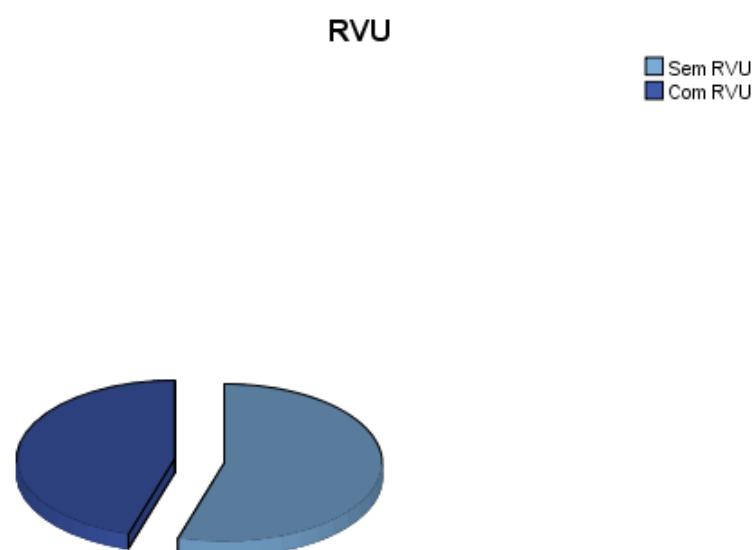
## ANEXOS – FIGURAS



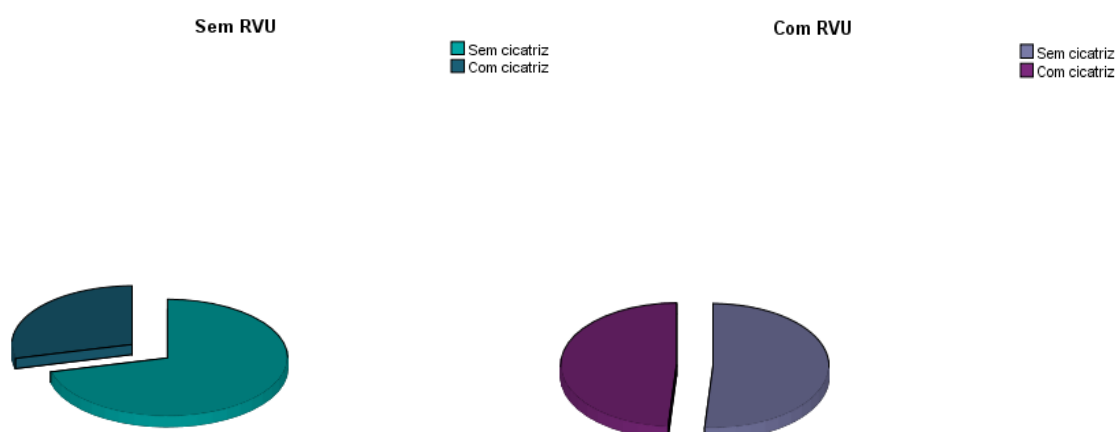
**Figura 1:** Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos de cada sexo.



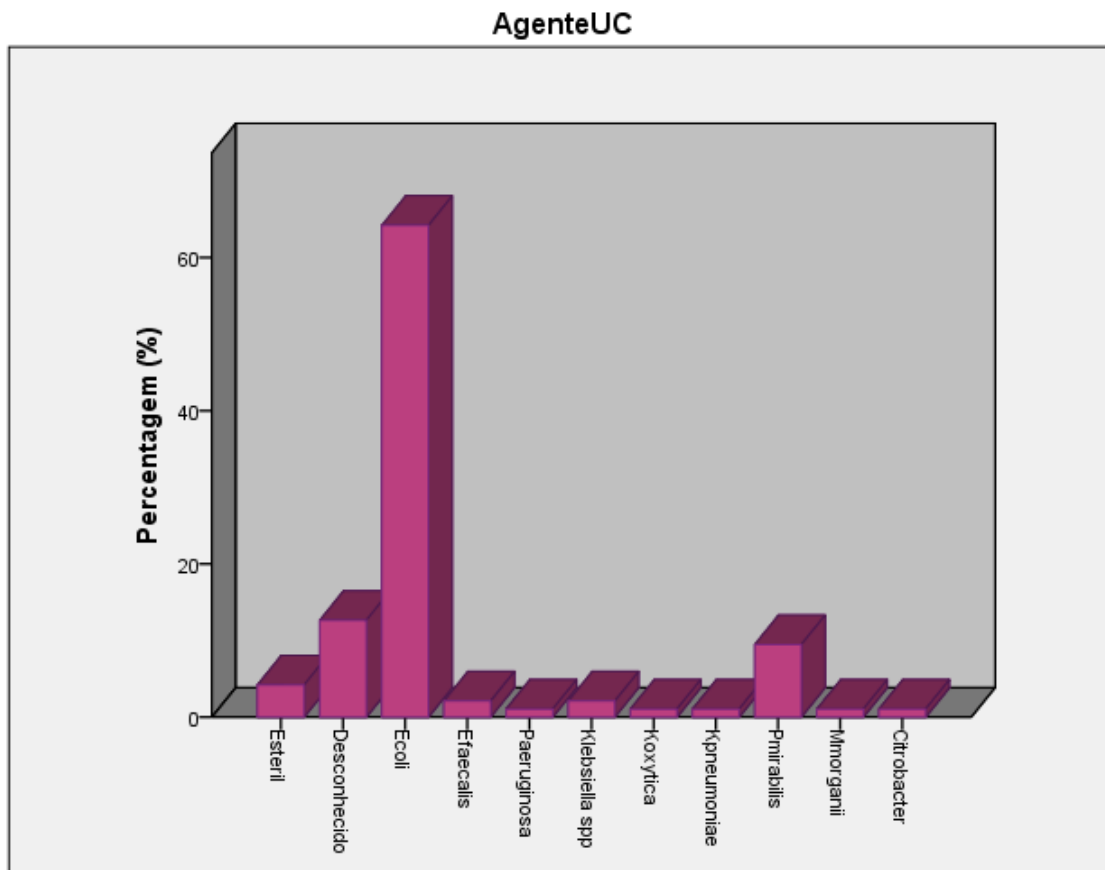
**Figura 2:** Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos com e sem cicatriz.



**Figura 3:** Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos com e sem RVU.

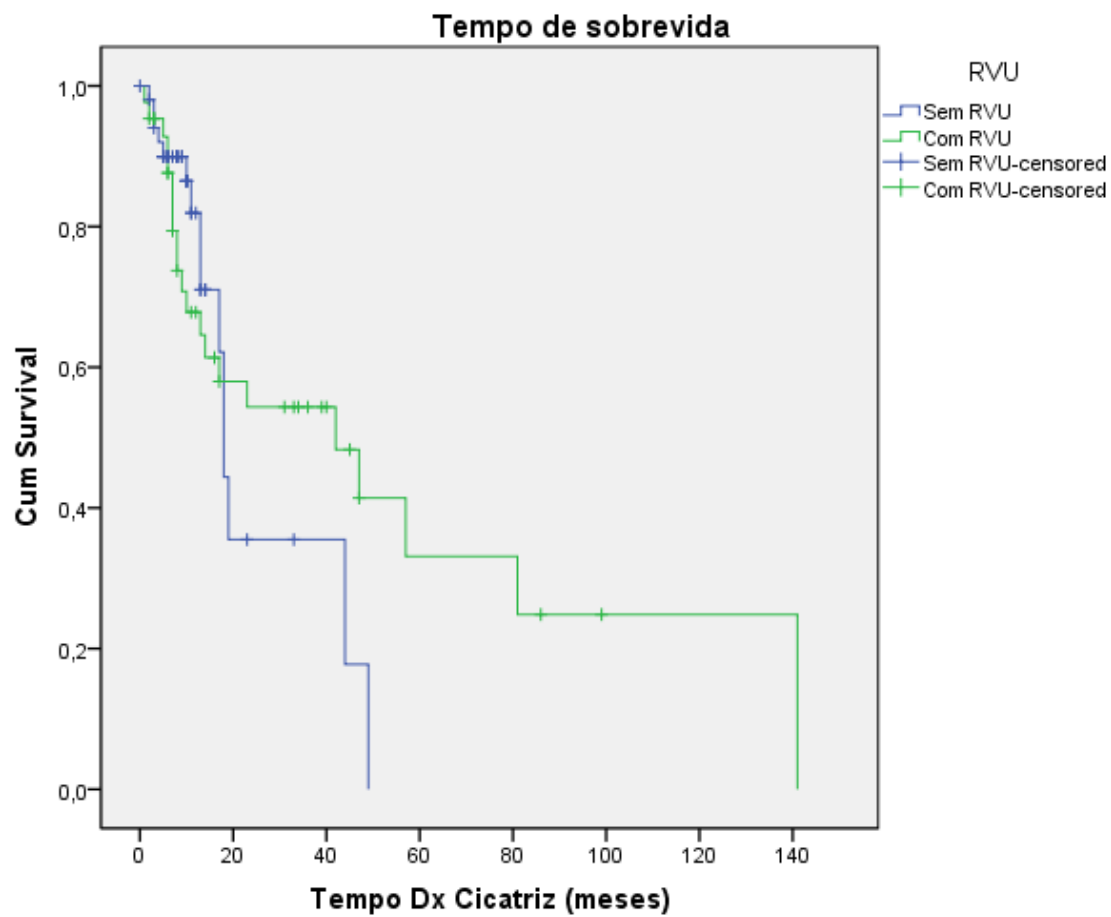


**Figura 4:** Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos que compõe cada grupo (S/ RVU = grupo A; C/ RVU = grupo B).



**Figura 5:** Caraterização da amostra quanto à percentagem relativa de cada agente isolado na Urocultura realizada na 1ª ITU.





**Figura 6:** Caraterização do tempo de sobrevida livre de “eventos cicatriciais”.

## ANEXOS – TABELAS

|                               | N       |           | Mediana | Desvio Padrão | Mínimo | Máximo |
|-------------------------------|---------|-----------|---------|---------------|--------|--------|
|                               | Válidos | “Missing” |         |               |        |        |
| Idade da 1ª ITU febril        | 95      | 0         | 12,00   | 29,203        | 0      | 144    |
| Tempo Seguimento              | 95      | 0         | 33,00   | 42,599        | 3      | 169    |
| Nº Total de ITUs sintomáticas | 95      | 0         | 2,00    | 1,271         | 1      | 8      |

**Tabela 1:** Caracterização da amostra quanto à mediana da idade da 1ª ITU febril (em meses), do tempo de seguimento (em meses) e do nº de ITUs no período de seguimento.

| Sexo |           |            |                 |                        |                            |
|------|-----------|------------|-----------------|------------------------|----------------------------|
|      |           | Frequência | Percentagem (%) | Percentagem válida (%) | Percentagem cumulativa (%) |
| Sexo | Feminino  | 55         | 57,9            | 57,9                   | 57,9                       |
|      | Masculino | 40         | 42,1            | 42,1                   | 100,0                      |
|      | Total     | 95         | 100,0           | 100,0                  |                            |

**Tabela 2:** Caracterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos de cada sexo.

| Cicatriz    |            |                 |                        |                            |
|-------------|------------|-----------------|------------------------|----------------------------|
|             | Frequência | Percentagem (%) | Percentagem válida (%) | Percentagem cumulativa (%) |
| S/ cicatriz | 59         | 62,1            | 62,1                   | 62,1                       |
| C/ cicatriz | 36         | 37,9            | 37,9                   | 100,0                      |
| Total       | 95         | 100,0           | 100,0                  |                            |

**Tabela 3:** Caracterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos com e sem cicatriz.

| RVU    |            |                 |                        |                            |
|--------|------------|-----------------|------------------------|----------------------------|
|        | Frequência | Percentagem (%) | Percentagem válida (%) | Percentagem cumulativa (%) |
| S/ RVU | 52         | 54,7            | 54,7                   | 54,7                       |
| C/ RVU | 43         | 45,3            | 45,3                   | 100,0                      |
| Total  | 95         | 100,0           | 100,0                  |                            |

**Tabela 4:** Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos com e sem RVU.

| Cicatriz |             |            |                 |                        |                            |
|----------|-------------|------------|-----------------|------------------------|----------------------------|
| RVU      |             | Frequência | Percentagem (%) | Percentagem válida (%) | Percentagem cumulativa (%) |
| S/ RVU   | S/ cicatriz | 37         | 71,2            | 71,2                   | 71,2                       |
|          | C/ cicatriz | 15         | 28,8            | 28,8                   | 100,0                      |
|          | Total       | 52         | 100,0           | 100,0                  |                            |
| C/ RVU   | S/ cicatriz | 22         | 51,2            | 51,2                   | 51,2                       |
|          | C/ cicatriz | 21         | 48,8            | 48,8                   | 100,0                      |
|          | Total       | 43         | 100,0           | 100,0                  |                            |

**Tabela 5:** Caraterização da amostra quanto à percentagem de indivíduos que compõe cada grupo (S/ RVU = grupo A; C/ RVU = grupo B).

| AgenteUC       |            |                 |                        |                            |
|----------------|------------|-----------------|------------------------|----------------------------|
|                | Frequência | Percentagem (%) | Percentagem válida (%) | Percentagem cumulativa (%) |
| Esteril        | 4          | 4,2             | 4,2                    | 4,2                        |
| Desconhecido   | 12         | 12,6            | 12,6                   | 16,8                       |
| Ecoli          | 61         | 64,2            | 64,2                   | 81,1                       |
| Efaecalis      | 2          | 2,1             | 2,1                    | 83,2                       |
| Paeruginosa    | 1          | 1,1             | 1,1                    | 84,2                       |
| Klebsiella spp | 2          | 2,1             | 2,1                    | 86,3                       |
| Koxytica       | 1          | 1,1             | 1,1                    | 87,4                       |
| Kpneumoniae    | 1          | 1,1             | 1,1                    | 88,4                       |
| Pmirabilis     | 9          | 9,5             | 9,5                    | 97,9                       |
| Mmorganii      | 1          | 1,1             | 1,1                    | 98,9                       |
| Citrobacter    | 1          | 1,1             | 1,1                    | 100,0                      |
| Total          | 95         | 100,0           | 100,0                  |                            |

**Tabela 6:** Caraterização da amostra quanto à percentagem relativa de cada agente isolado na Urocultura após a 1ª ITU febril.

| RVU     | Mediana    |               |                            |                 |
|---------|------------|---------------|----------------------------|-----------------|
|         | Estimativa | Desvio Padrão | 95% Intervalo de Confiança |                 |
|         |            |               | Limite inferior            | Limite superior |
| Sem RVU | 18,000     | ,758          | 16,514                     | 19,486          |
| Com RVU | 42,000     | 17,349        | 7,996                      | 76,004          |
| Overall | 42,000     | 14,136        | 14,294                     | 69,706          |

**Tabela 7:** Caraterização do tempo de sobrevida livre de “eventos cicatriciais”.

|                             | Univariado |             | Multivariado |              |
|-----------------------------|------------|-------------|--------------|--------------|
|                             | HR         | IC95%       | HR           | IC95%        |
| Sexo                        | 0,564      | 0,269-1,180 | 0,520        | 0,185-1,458  |
| RVU                         | 0,882      | 0,431-1,805 | 2,577        | 0,756-8,797  |
| Nº ITUS após                | 0,948      | 0,714-1,260 | 0,871        | 0,562-1,350  |
| Creatinina (+) <sup>1</sup> | 1,307      | 0,477-3,577 | 4,363        | 1,127-16,890 |
| Nitritos (+) <sup>2</sup>   | 1,361      | 0,567-3,266 | 1,912        | 0,706-5,180  |

<sup>1</sup> Amostra de resultados de PCR insuficiente.

<sup>2</sup> Amostra de resultados de leucócitos na urina insuficiente.

**Tabela 8:** Análise univariada / multivariada, usando o modelo de Cox, das variáveis Sexo, RVU, Nº de ITUs após 1ª ITU febril, Creatinina sérica e Nitritos (Urina II).